

学位授与番号	医博甲第1491号
学位授与年月日	平成13年7月31日
氏名	江本 従道
学位論文題目	肥大型心筋症における心筋 $\beta$ -ミオシン重鎖遺伝子変異と臨床像に関する分子遺伝学的研究
論文審査委員	主査 教授 馬 渕 宏
	副査 教授 小 林 健 一
	教授 中 尾 眞 二

## 内容の要旨及び審査の結果の要旨

肥大型心筋症(HCM)では常染色体優性遺伝形式を示すことが知られていたが、近年の分子遺伝学的研究の進歩により、心筋 $\beta$ -ミオシン重鎖( $\beta$ MHC)をはじめ心筋サルコメアを構成する蛋白質の遺伝子変異が原因であることが明らかになり、これまでに少なくとも9種類の原因遺伝子が報告されている。このうち、心筋 $\beta$ MHC 遺伝子異常は HCM の原因遺伝子として最も頻度が高いと報告されている。しかしながら、人種差、地域差なども報告されており、頻度や遺伝子型と臨床像、予後との関係など未だ十分に解明されていない。本研究の目的は、北陸地方における心筋 $\beta$ MHC 遺伝子異常の頻度を明らかにし、遺伝子変異型と表現型の関係について明らかにすることである。対象は、北陸地方在住の異なる 168 家系の HCM 発端者およびその家族である。患者末梢白血球より高分子 DNA を抽出し、PCR 法により DNA 断片を増幅した。その後、PCR 一本鎖構成体多型(PCR-SSCP)法および直接塩基配列決定法により遺伝子変異を同定した。さらに、PCR 制限酵素切断多型(PCR-RFLP)法を用いて遺伝子変異の確認を行った。

得られた成績は以下のように要約される。

1. HCM 発端者 168 名における検討で、Ala26Val, Ala200Thr, Gly733Glu, Met822Leu, Arg858Cys, Arg870Cys, Glu935Lys の7種類の心筋 $\beta$ MHC 遺伝子変異を見出した。このうち、Ala200Thr, Gly733Glu, Met822Leu, Arg858Cys の4種類はこれまでに報告がなく、新変異であった。
2. 北陸地方の HCM における心筋 $\beta$ MHC 遺伝子変異の頻度は 6.0%であった。これまで日本人において報告されていた頻度より低く、北陸地方の HCM の原因遺伝子変異は心筋 $\beta$ MHC 以外の頻度が高いと考えられた。
3. 臨床像との比較では、Gly733Glu, Met822Leu, Arg858Cys, Arg870Cys で左室収縮不全が進展する拡張相肥大型心筋症例あるいは突然死例が認められた。それに対して、Ala26Val, Ala200Thr, Glu935Lys では拡張相肥大型心筋症例や突然死例は認められず、比較的予後良好であった。
4. 今回同定された遺伝子変異のうち、Gly733Glu, Arg858Cys, Arg870Cys, Glu935Lys は荷電変化を伴っていたが、荷電変化の有無と臨床像の関連は認められなかった。
5. 遺伝子上の機能部位では、Gly733Glu がアクチン結合部位近傍に、Met822Leu, Arg858Cys, Arg870Cys がミオシン軽鎖結合部位近傍に各々位置しており、心筋 $\beta$ MHC 遺伝子変異における臨床病型には遺伝子変異の存在する機能部位が深く関わっている可能性が示唆された。

以上本研究は、HCM の原因を分子遺伝学的に探究して、心筋 $\beta$ MHC 遺伝子変異の部位と臨床像の関係を明らかにしたものであり、HCM の発症、進展機序を解明する上で極めて功績の大きい研究であると評価された。